

Memantin

- et medikament mot demens -

Virker det?

Er det verdt prisen?

Semesteroppgave

av

Øystein Magnus Egeland

Det Medisinske Fakultet
Universitetet i Oslo

Våren 2005

M e m a n t i n

- et medikament mot demens -

Virker det?

Er det verdt prisen?

Abstract

Background

Memantine is currently the only treatment approved for moderately severe to severe Alzheimer's disease (AD) in Europe and the United States.

Objectives

To answer the two questions: "Does memantin *work* (safely) for people with Alzheimer's disease, vascular and mixed dementia, and should doctors *prescribe* it."

Method

In answering the first part of the question, the Cochrane review on memantine has been a valuable source. I have benefited from their thorough search for relevant articles. From the selected articles on the effect of memantin, a metaanalysis is presented. To answer the second question, if memantine should be used clinically, pubmed has been an important source in trying to find articles about the relative effect of memantine compared to other drugs and its effect on costs.

Selection criteria

Double-blind, parallel group, placebo-controlled and randomized trials in which memantine was administered to people with dementia.

Main results

The evidence suggests that memantine has a positive effect on cognition, behavior and the ability to perform activities of daily living (ADL) in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. In patients with mild to moderate vascular dementia there is an effect only on cognition, but not on the ADL and clinical impression of change. In patients with moderate to severe Alzheimer, the clinical effect is moderate, equal to the effect of cholinesterase inhibitors.

Conclusions

Memantin has a valuable place in the current clinical management of moderate to severe dementia. There is however a need to address certain ethical questions. None of the studies measures impact on quality of life and life expectancy. Expensive drugs must not reduce other "simpler" treatments involving human contact.

Innledning

En kur for alzheimers sykdom er trolig fortsatt et stykke unna. Alzheimers sykdom er den vanligste formen for demens og fjerde vanligste dødsårsak hos mennesker over 65 år.

Demens forstyrrer muligheten til meningsfulle aktiviteter og sosial deltakelse hos den som rammes. Pasienter med langtkommen sykdom lider av nevrologiske symptomer som inkluderer inkontinens, mobilitet, muskelkontroll, språk, kognisjon, funksjoner i dagliglivet samt adferdsproblemer.

Demente pasienter er ressurskrevende for behandleren. På det nåværende tidspunkt er demensterapien rettet mot å bedre kognitive symptomer og adferdssymptomer.

Inntil relativt nylig var det eneste godkjente medikamentet mot demens kolinesterasehemmere. Memantin (ebixa) er som eneste medikament blitt godkjent ved behandling for langtkommen demens, først i Europa og senere i USA. Derfor har jeg valgt å skrive om dette.

Jeg forsøker å besvare de to spørsmålene:

- Virker memantin?
- Er det vært prisen?

En definisjon på demens₍₁₎:

”Demens er en fellesbetegnelse på en rekke sykelige tilstander i som er kjennetegnet ved:

- ervervet *kognitiv svikt*
- svikt av *emosjonell kontroll*
- sviktende funksjonsevne i dagliglivet”

Patologi ved demens av alzheimers type.

En kaskade av patofysiologiske hendelser utløses ved alzheimers sykdom. Dette gjelder vanlige cellulære signalveier som til slutt fører fram til nedsatt signaloverføring mellom nervecellene og tilslutt celledød. Prosessen er asynkron, hvilket betyr at den hender til forskjellig tid i forskjellige celler og dermed kan fungerende nerveceller være et mål for terapi ved langtkommen sykdom.

Memantin

Memantin er en N-metyl-D-aspartate (NMDA) *reseptor antagonist* som - på basis av dyreforsøk – trolig reduserer overstimulering av denne reseptoren (overstimulering forårsaket av abnormalt høy konsentrasjon av glutamat) ⁽²⁾. L-glutamat er den viktigste eksitatoriske aminosyren i sentralnervesystemet. Den er en viktig del av overføring av signaler for læring, hukommelse og plastisitet i nervesystemet. Reduksjon av overstimuleringen av NMDA reseptoren kan beskytte nervecellene ved å hindre for høy konsentrasjon av kalsium i cellene. Stimulering av NMDA reseptoren fører nemlig til innstrømmning av kalsium i cellene. Høyt nivå av kalsium i cellene har blitt satt i sammenheng med patogenesen ved nevrodegenerative lidelser. Det er holdepunkter for at en forsterkning av den eksitatoriske virkningen av glutamat spiller en rolle ved patogenesen ved alzheimers sykdom₍₃₎.

De forskjellige demensformene

Primær degenerative demenssykdommer:

Alzheimers sykdom er den vanligste årsaken til demens, og er tilstede ved minst 60% av autopsier av demente pasienter. Prevalensen av sykdommen er ca. 1-2 % ved 65 års alder, og doubles hvert 5 år til i allefall 80 års alder. Sykdommen er progressiv. Nedsatt hukommelse er et kardinaltegn, og er ofte en del av det første symptombildet⁽⁴⁾.

Vaskulær Demens:

Dette er den nest vanligste årsaken til demens. Den rammer fra 1 til 20 prosent av befolkningen fra 65 år og oppover. Den kognitive reduksjonen ved vaskulær demens er sekundært til vaskulær skade i hjernen. Det er ingen behandling som har vist seg å reversere den nevrologiske skaden. For tiden fokuseres det på forebygging ved bedre kontroll av kardiovaskulære risikofaktorer⁽⁴⁾.

Blandet demens:

Man er i økende grad blitt klar over en forekommende kombinasjon av alzheimer patologi og vaskulær demens. Ved autopsier er blandet demens rapportert til å gjelde mellom 0 og 55 prosent av tilfeller av demens. I tillegg til at de to tilstander tilfeldigvis kan intreffe samtidig, er det holdepunkter for at det eksisterer felles etiologiske og patogenetiske faktorer for vaskulær demens og alzheimer⁽⁵⁾.

Sekundær demens:

Traume: Selv mindre skader i hjerneområder som er involvert i bearbeiding av informasjon, forårsaker demens. Hippocampus, thalamus og temporallappene er slike områder. Større skader i andre deler av hjernen, spesielt parietal- og frontallappene kan også gi demens.

Diagnostikk

Fastsettelse av en demensdiagnose

Før en leter etter årsaken må en demensdiagnose stilles. Den stilles på bakgrunn av anamnesen, intervju med pårørende, observasjon av pasienten samt bruk av demenstester og nevropsykologisk undersøkelse. Ved intervjuet kommer det gjerne frem en endring av intellektuell kapasitet, atferd og personlighetstrekk som er tidlige tegn på demens.

Mini Mental Status (MMS) og nevropsykologisk testing

MMS- testen er et screening verktøy som tester om det foreligger moderat grad av kognitiv svikt⁽⁶⁾. Ved begynnende demens er MMS for lite sensitivt. I en tidlig fase av demens er omfattende nevropsykologiske undersøkelser nødvendig. Symptomer som er typisk for demens er redusert hukommelse og oppmerksomhet, redusert evne til å holde seg orientert om tid og sted, redusert kommunikasjonsevne, ordletingsproblemer og problemer med å forstå rom og retning, apraksi og generell handlingssvikt. Sammensatte aktiviteter som krever både planlegging, hukommelse og utføringsevne er vanskelige, for eksempel å betale regninger, å holde oversikten over egen økonomi og å passe på eget legemiddelinntak. Atferden er endret i forhold til tidligere. Noen er preget av depressive symptomer, tilbaketrekning og angst. Andre kan være mistenksomme, ha vrangforestillinger eller synshallusinasjoner.

Biologisk diagnostikk i klinisk praksis

Det finnes ingen sikre biologiske metoder for å diagnostisere de ulike demenssykdommene. Somatisk status med vektlegging av kardiovaskulær funksjon og nevrologiske utfall, må prioriteres for å skille degenerativ demens fra vaskulær demens. En umerkelig start og gradvis forverring er tegn på degenerativ sykdom, mens brå debut samtidig med en cerebrovaskulær hendelse taler for vaskulær demens. Fluktuerende kognitiv svikt og opptreden av synshallusinasjoner gir mistanke om lewylegemesykdom.

Det tas blodprøver for å måle Hb-nivå, SR, elektrolytt- og blod-sukkernivå, thyreoidea- og parathyreoideafunksjon for å utelukke somatiske sykdommer som kan føre til kognitiv svikt. Undersøkelse av spinalvæske er nyttig og nødvendig ved mistanke om sekundær demens.

CT og MR gir opplysninger om strukturelle forandringer. Det foreligger vanligvis substanssvinn ved alzheimer, men dette er også vanlig i høy alder. Beskrivelser av fokale forandringer er nyttige f.eks etter hjerneinfarkt og romoppfyllende prosesser. Omeråder med lav tetthet ved CT og MR har diagnostisk verdi for diagnosen vaskulær demens⁽⁷⁾.

Enfotonstomografi (SPECT) kan være et nyttig hjelpemiddel til å skille frontotemporallappsdemens fra Alzheimers sykdom. SPECT er en metode som anvendes for å vurdere gjennomblødning i forskjellige deler av hjernen.

Diffrensialdiagnostikk.

En pasient med nedsatt evne til å motta sanseinntrykk kan forveksles med en dement pasient. Hos eldre svekkes hørsel og syn naturlig med alderen, og dette kan feiltolkes som demens, og kalles derfor "pseudodemens". Typisk er en pasient som svarer på noe annet enn det som spørres om, eller kanskje bruker lang tid på å kjenne igjen pårørende. Man kan og oppleve tilbaketrekning hos eldre mennesker på grunn av nedsatt hørsel, syn og bevegelsesinnskrekning. På et sykehjem vil det være viktig å skille ut de som ikke er demente fra de som er pseudodemente. Gode briller og høreapparater vil kunne være til hjelp i denne diagnostikken. Synskirurgi kan og være aktuelt, eller tiltak som oversiktlige omgivelser.

Hvilken effekt har memantin? - 8 studier.

I denne oppgaven har jeg konsentrert meg om 8 studier slik som Cochrane⁽⁴⁾ har valgt å gjøre det. Etter artikkelsøk stod en igjen med 8 studier som var "godkjent". Søkemetode og søkeord er beskrevet hos Cochrane. Deres kriterier var følgende:

- 1 – Kliniske forsøk på Alzheimer's sykdom, vaskulær demens, blandet demens eller uspesifisert demens.
- 2 – Dobbelblind, parallellgruppe, placebokontrollert, randomisert behandling med enten placebo eller memantin.
- 3- Kriteriene for utvelgelse av pasienter var spesifisert.

4- Metoder for å måle resultatene var angitt.

5- Varighet av studien var angitt.

I tillegg går Cochrane enda nøyere inn på krav til pasientene, som jeg ikke angir her.

Hvordan måles så effekten av behandlingen i de 8 studiene?

1. Kognitive tester

- Den kognitive delen av Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog) utarbeidet av Rosen i 1984⁽⁸⁾ består av 11 individuelle tester.
- "Syndrom-Kurztest"⁽⁹⁾ bestemmer pasientens oppmerksomhet samt minneforstyrrelser.
- "Severe Impairment Battery, SIB"⁽¹⁰⁾ er en kognitiv skala til bruk ved langtkommet alzheimers sykdom.

2. Global rating scales

- Clinician's Interview-Based Impression of Change scale (CIBIC-Plus)⁽¹¹⁾ deles inn i fire områder; generell, kognitiv, atferd og ADL (activities of daily living).
- Clinical Global Impression of change (CGIC)⁽¹²⁾ - måler alle deler av den nåværende tilstanden og sammenligner dette med et utgangspunkt. Gjøres av den samme klinikerer begge ganger, med input fra slektninger eller pleiere.
- Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale (SCAG)⁽¹³⁾
- GBS (Gottfries et al., 1982) utføres av en observatør, og det gis poeng 0-6 totalt etter 26 spørsmål.

3. Måling av atferd

- Her brukes "NOISE" – Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation⁽¹⁴⁾

4. ADL – Activities of Daily Living

- Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living (ADCS-ADL)⁽¹⁵⁾ er spesielt designet for å vise pasientenes funksjonelle kapasitet over mange alvorlighetsgrader av alzheimer.
- Activities of daily living test. Denne skalaen evaluerer pasientens evne til å klare fem instrumentelle oppgaver under veiledning av en psykolog.
- BGP – The Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients⁽¹⁶⁾, utføres av pleiepersonalet basert på deres observasjoner.
- NOSGER – The Nurse's Observational Scale for Geriatric Patients⁽¹⁷⁾ inneholder 30 kategorier for atferd.

De 8 studiene hentet fra cochrane

Ditzler 1991 ⁽¹⁸⁾

Antall pasienter: 66

Metode: Randomisert, dobbelt-blind, parallell gruppe, placebo kontrollert

Varighet: 6 uker

Land: Tyskland

Diagnose for pasientpopulasjonen: "Dementia syndrom" – det nevnes ikke etter hvilke kriterier.

Inklusjonskriterier: Mild til moderat demens etter Lausanne skalaen og SCAG score₍₁₃₎ over 50.

Eksklusjonskriterier: Angitt.

Alders gjennomsnitt: 72.2

Andel kvinner: 65%

Dose: 30 mg memantin pr. dag. (Økt fra 10 mg/dag til 30 mg/dag etter 2 uker.)

Goertelmeyer 1992 ⁽¹⁹⁾

Antall pasienter: 88

Metode: Randomisert, dobbelt-blind, parallell-gruppe, placebo-kontrollert

Varighet: 6 uker

Land: Tyskland

Diagnose for pasientpopulasjonen: Demens definert av DSM-III.

Inklusjonskriterier: SCAG-score₍₁₃₎ høyere enn 50.

Eksklusjonskriterier: Angitt.

Aldersgjennomsnitt: 71,52

Andel kvinner: 75%

Dose: 20 mg/dag. (økt fra 10 mg/dag til 20 mg/dag etter tre dager)

MMM300/Orgogozo 2000 og 2002 (The MMM300 trial group) ⁽²⁰⁾

Antall pasienter: 321

Metode: Randomisert, dobbeltblind, parallellgruppe, placebokontrollert.

Varighet: 28 uker.

Land: Frankrike, Belgia og Sveits

Diagnose for pasientpopulasjonen: Sannsynlig vaskulær demens etter NINDS-AIREN₍₂₆₎

Inklusjonskriterier: MMSE 12-20

Eksklusjonskriterier: Angitt.

Aldersgjennomsnitt: Placebogruppen: 76,1, Memantingruppen: 76,6

Andel kvinner: Placebogruppen: 43%, Memantingruppen 52,5%

Dose: 20 mg/dag (Økt fra 5 mg/dag til 20 mg/dag etter tre uker)

MMM500/Wilcock 2000 og 2002 (The MMM500 group) ⁽²¹⁾

Antall pasienter: 579

Metode: Randomisert, dobbelt blind, parallell gruppe, placebokontrollert

Varighet: 28 uker

Land: Storbritannia

Diagnose for pasientpopulasjonen: Vaskulær demens etter NICDS-AIREN.

Inklusjonskriterier: MMSE score mellom 10 og 22.
Eksklusjonskriterier: angitt.
Aldersgjennomsnitt: Placebogruppen: 77,6, Memantingruppen: 77,2
Andel kvinner: Placebogruppen: 49%, Memantingruppen 48%.
Dose: 20 mg/dag

Pantev 1993 ⁽²²⁾

Antall pasienter: 60
Metode: Randomisert, dobbelt-blind, parallellgruppe, placebokontrollert.
Varighet: 6 uker.
Land: Tyskland
Diagnose for pasientpopulasjonen: Demens etter DSM III-R. Skiller ikke mellom forskjellige demenstyper.
Inklusjonskriterier: Likt delt mellom mild, moderat og alvorlig demens etter SCAG-skalaen.
Eksklusjonskriterier: Angitt.
Aldersgjennomsnitt: 72,4
Andel kvinner: 75%
Dose: 30 mg/dag. (Økt fra 10 mg til 20 mg etter 2 dager og 30 mg etter 7 dager.)

Winblad 1999 ⁽²³⁾

Antall pasienter: 166
Metode: Randomisert, dobbelt-blind, parallell-gruppe, placebo-kontrollert
Varighet: 12 uker.
Land: Latvia
Diagnose for pasientpopulasjonen: DSM-III-R for å diagnostisere demens og Hachinski ischemia score (HIS) for å separere undergruppene alzheimers sykdom og vaskulær demens.
Inklusjonskriterier: Global Deterioration Scale (13) grad 5-7 samt MMSE score under 10.
Eksklusjonskriterier: Angitt
Aldersgjennomsnitt: Kvinner: 73,9, Menn 68,4
Andel kvinner: Memantingruppen: 59,8%, Placebogruppen 56%.
Dose: Memantin 10 mg/dag (Økt fra 5 mg/dag etter en uke)

Reisberg 2003 ⁽²⁴⁾

Antall pasienter: 252
Metode: Randomisert, dobbelt-blind, parallell gruppe, placebo kontrollert
Varighet: 28 uker
Land: USA
Diagnose for pasientpopulasjonen: Alzheimers sykdom etter DSM-IV og NINDS-ADRDA.
Inklusjonskriterier: MMSE score mellom 3 og 14.
Eksklusjonskriterier: Nevnes i artikkelen.
Aldersgjennomsnitt: 76,1%
Andel kvinner: Memantingruppen 72,2, Placebo: 65,5.
Dose: 20 mg/dag

Tariot 2004 ⁽²⁵⁾

Antall pasienter: 404

Metode: Randomisert, dobbelt-blind, parallell gruppe, placebo kontrollert

Varighet: 24 uker

Land: USA

Inklusjonskriterier: Alzheimers sykdom etter NINDS-ADRDA.

Inklusjonskriterier: MMSE score mellom 5 og 14, eldre enn 50 år, pågående donepezil behandling i mer enn 6, en trofast og kunnskapsrik behandler, mulighet for poliklinikk samt stabil helsetilstand.

Eksklusjonskriterier: Nevnes i artikkelen.

Aldersgjennomsnitt: 75.5.

Dose: 20 mg/dag

En gjennomgang av studiene

Alle de åtte ovenfor nevnte studier er av parallell gruppe design. Fem av dem er fase 3 forsøk som varte mellom 12 og 28 uker (MMM300; Reisberg 2003; MMM500; Winblad 1999, Tariot 2004). De tre andre studiene var fase 2 forsøk som varte fire eller seks uker (Ditzler 1991, Goertelmeyer 1992, Pantev 1993)

Hva slags demensform dreier det seg om i de forskjellige studiene, og hva slags kriterier blir brukt for å velge ut formene?

MMM300 og MMM500 involverer kun pasienter med vaskulær demens definert av "NINDS-AIREN"⁽²⁶⁾. En av studiene, nemlig Reisberg 2003, gjelder kun pasienter med alzheimer, diagnostisert i henhold til "NINCDS-ADRDA"⁽²⁷⁾. Tre av studiene inkluderer begge typer demens i forskjellige forhold. Dette gjelder Winblad 1999 og Gortelmeyer 1992. "Hachinski ischaemia score" (HIS) blir brukt til å skille mellom alzheimers sykdom og vaskulær demens i disse studiene. I Pantev 1993 og Ditzler 1991 gjøres ikke noe skille mellom de forskjellige formene for demens.

Fire studier inkluderer deltakere med mild til moderat svikt. MMM300 og MMM500 bruker MMSE₍₆₎ til denne klassifikasjonen, mens Gortelmeyer 1992 og Ditzler 1991 bruker SCAG-skalaen₍₁₃₎. Deltagerene i Pantev 1993 ble delt likt mellom mild, moderat og alvorlig sykdom etter SCAG-skalaen₍₁₃₎. I Winblad 1999 og Reisberg 2000 er pasientene alvorlig syke målt etter MMS og Global Deterioration Scale (GDS)₍₂₈₎

Studie	Antall deltagere	Diagnose	Alvorlighets-Grad	Gj.snitt Alder	Gj.snitt MMSE	% Kvinner
Ditzler 1991	66	Alz. (6%), Vask. (79%), Bla. (15%)	Mild til moderat	72.2		65
Gortelmeyer 1992	88	Alz. (9%), Vask. (76%), Bla. (15%)	Mild til moderat	71.5	24.1	68
MMM300	321	Vask.	Mild til moderat	76.4 (6.7)	16.9 (2.5)	47
Pantev 1993	60	Alle former for demens	Mild til moderat alvorlig	72.4 (5.7)		75
Reisberg 2000	252	Alz.	Moderat alvorlig til alvorlig	76,1 (8,07)	7,9 (3,64)	67
MMM500	579	Vask.	Mild til moderat	77		48
Winblad 1999	167	Alz. (48%), Vask+Bla (52%)	Alvorlig	71.6 (5.6)	6.3 (2.7)	58
Tariot 2004	404	Alz.	Moderat alvorlig til alvorlig	75.5	10.0	65

Tabell som viser detaljer om deltagerene ved starten av hver enkelt studie (Hentet fra Cochranes vurdering ⁽⁴⁾) Alz. står for Alzheimers sykdom, Vask. for vaskulær demens og Bla. for blandet demens. Standardavvik i parentes.

Metode for randomisering

Alle studiene er randomiserte. 2 av studiene, Goertelmeyer 1992 og Reisberg 2000 rapporterer å bruke programmet "RANCODE" for å fordele pasientene tilfeldig i placebo/memantin-gruppene.

Frafall

Reisberg 2003 hadde det høyeste frafallet. Her sluttet 33% av deltagerene i placebo gruppen og 23% av de som fikk memantin. Alle de andre studiene hadde mindre en 20% frafall. Hos Reisberg 2003 var det flere pasienter som gikk på placebo enn de som brukte memantin som sluttet, 17% vs. 10%. Agitasjon var den vanligste grunnen til å slutte, det gjaldt 7% av placebogruppen og 5% av de som fikk memantin. Seriøse bivirkninger ble rapportert blant 18% av placebopasientene og 13% av memantingruppen. Av 7 dødsfall forekom 2 blant de som mottok memantin, resten hos placebogruppen. De fleste alvorlige bivirkninger, samt alle dødsfallene, ble sett på som uavhengig av medikasjonen.

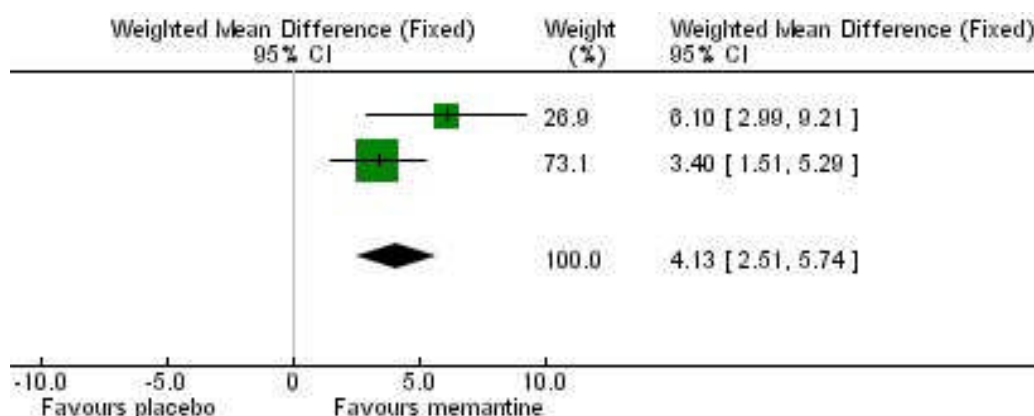
Resultater

I dette kapitlet har jeg forsøkt å vise en eventuell effekt av memantin i de utvalgte studiene. Da memantin er blitt testet på mange forskjellige typer demens over korte og lange tidsrom har det vært nødvendig å dele effekten inn i grupper (fire). I hver gruppe er det i tillegg mellom 2 og 4 underkategorier som beskriver effekt på henholdsvis kognitive evner, "activities of daily living", atferd og "global rating scales". Det er grafiske tabeller som viser konfidensintervall og signifikans til hvert resultat. Disse er hentet fra Cochrane⁽⁴⁾. Det blir såpass mange forskjellige data at jeg har valgt å lage en oversikt over signifikans/ikke signifikans for de forskjellige kategoriene på slutten av dette kapitlet. Dermed får man en bedre oversikt før man gjør seg opp en konklusjonen om medikamentet kan anbefales.

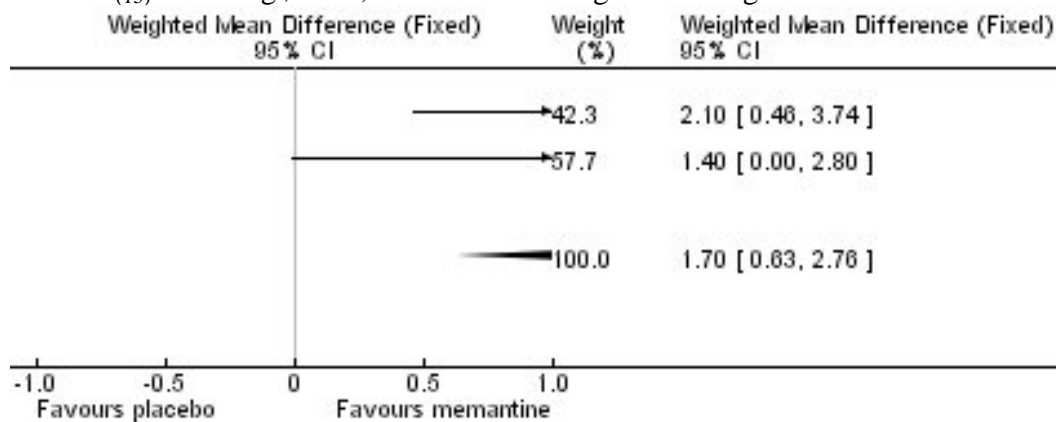
Gruppe 1:

Effekt av memantine på pasienter med moderat til alvorlig alzheimer som ikke bruker annen medikasjon (Reisberg 2000), samt som bruker acetylkolinesterasehemmeren aricept (Tariot 2004) etter 28 uker.

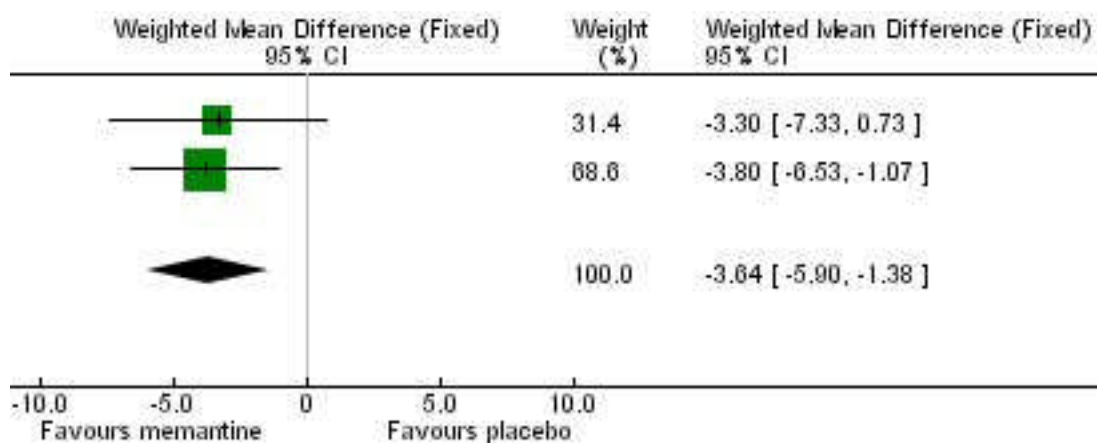
Kognitive evner: Det er signifikans i begge studier. Reisberg (Øverst, bruker SIB – skalaen), og Tariot (Midten, SIB-skalaen). Sammenlagt nederst.



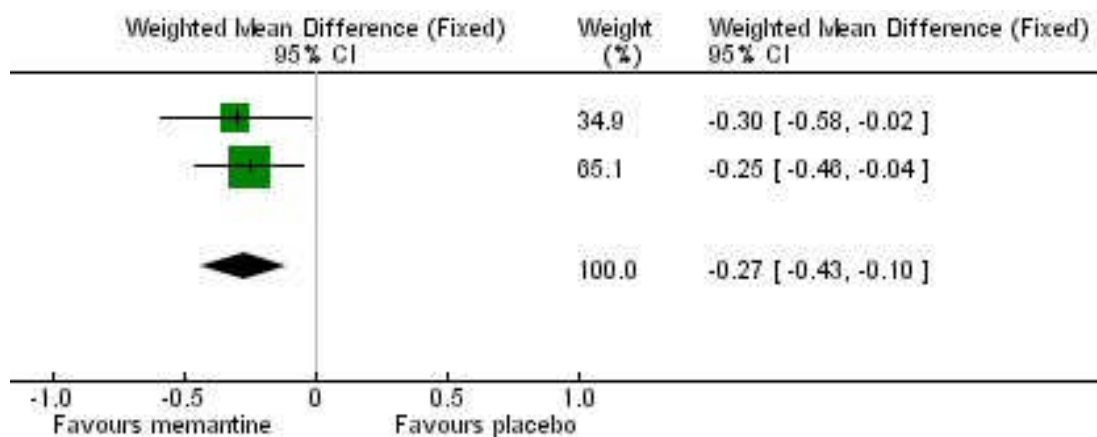
Activities of daily living: Signifikans i begge grupper her også. Målt etter ADCS-ADLsev₍₁₅₎. Reisberg øverst, Tariot i midten og sammenlagtsresultater nederst.



Atferd: Ved nevropsykiatriske tester ble det ikke funnet signifikans hos Reisberg (Øverst), men signifikans ble funnet hos Tariot (Midten). Dette nok til å sammenlagt gi signifikans.



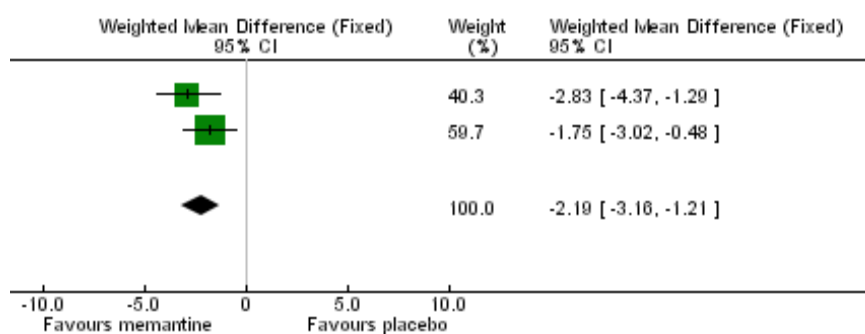
Global rating scales: Målt ved CIBIC-Plus₍₁₁₎ vises det signifikans i begge tester. Reisberg øverst, Tariot i midten.



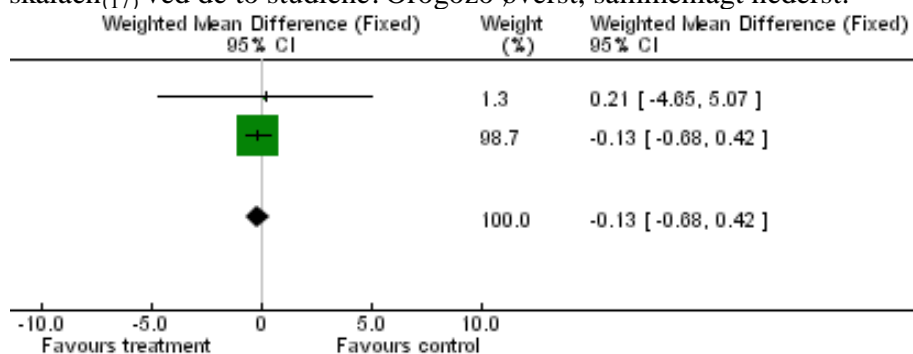
Gruppe 2:

Effekt av memantin på pasienter med mild til moderat vaskulær demens etter 28 uker: Orogozo 2000 og, Wilcock 2002.

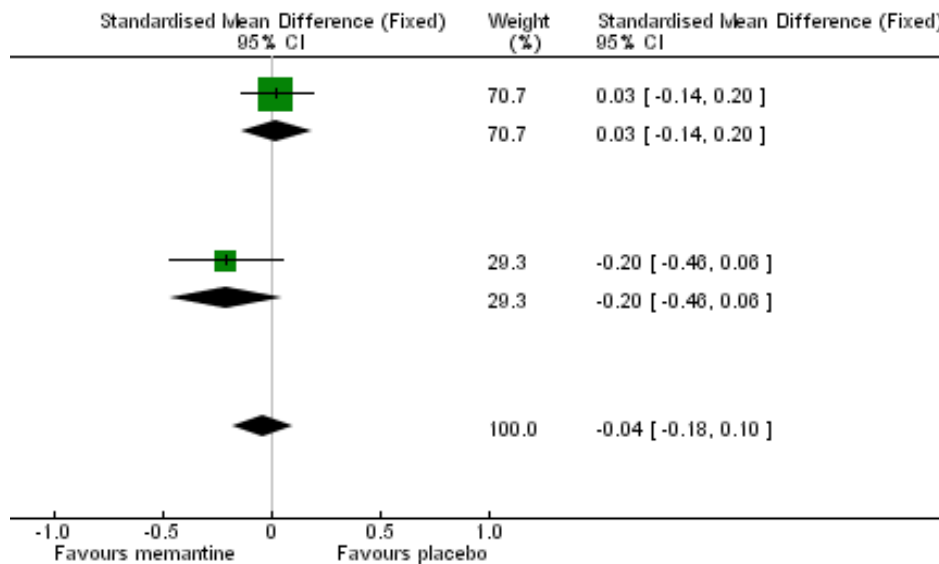
Kognitive evner: Begge studier viser signifikant effekt av memantin for ADAS-cog. Dette gir en p-verdi mindre enn 0.001 til fordel for memantin. (Orogozo øverst, sammenlagt nederst.)



Activities of daily living: Det er ingen signifikant forskjell målt etter NOSGER-skalaen₍₁₇₎ ved de to studiene. Orogozo øverst, sammenlagt nederst.



Global rating scales: Det ble ikke funnet noen signifikans hverken hos Wilcock (CGIC, øverst) eller Orgogozo (CIBIC-plus₍₁₁₎, i midten). Nederst er de to studienes resultater lagt sammen. De viser ingen signifikans.

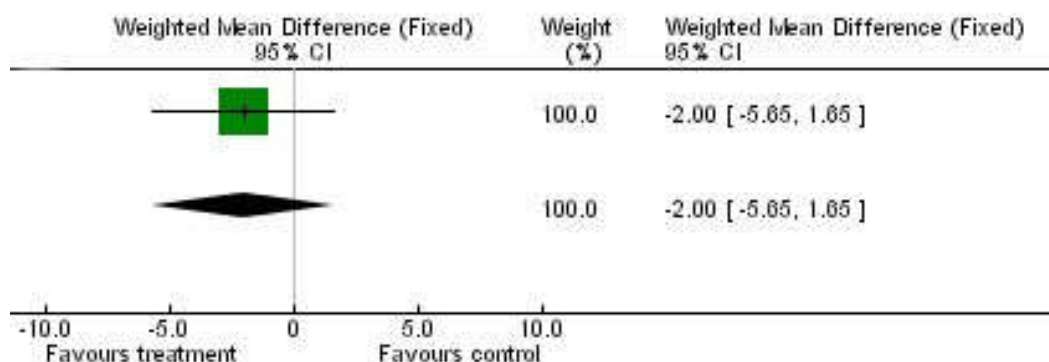


Gruppe 3:

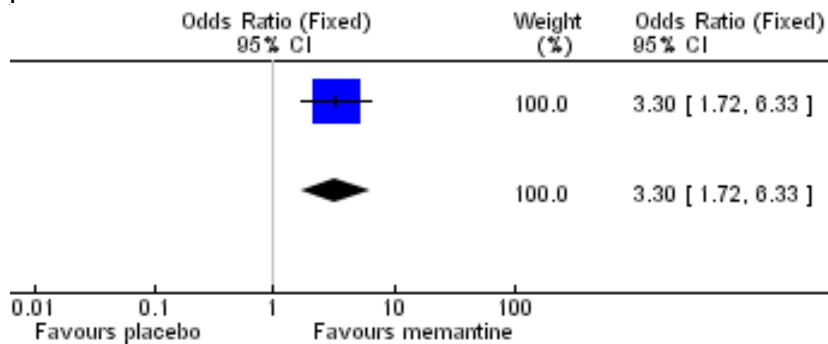
Effekt av memantin på pasienter med alzheimers sykdom og demens etter 12 uker (Winblad 1999, 10 mg/dag)

I Winblad-studien har man valgt å måle resultatene ved funksjonelle tester og ikke ved kognitive tester, da man mener dette er mer relevant ved alvorlige grader av demens.

Activities of daily living: Etter 12 uker er det ingen signifikant forskjell mellom memantingruppen og placebogruppen målt ved BGP- "the behavioural rating scale for geriatric patients"₍₁₆₎



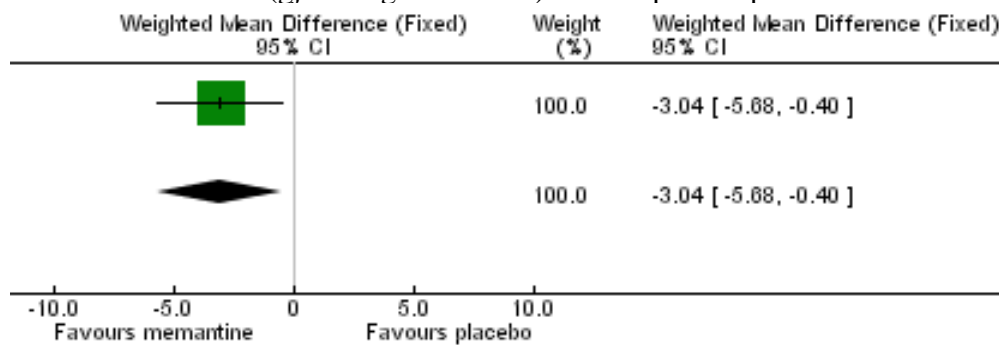
Global rating scales: Målt ved CGIC -“Clinical Global Impression of change”⁽¹²⁾ viste en signifikant fordel for memantin med gj.snittlig 3.30 høyere score. Dette gir en p-verdi på mindre enn 0.001 til fordel for memantin.



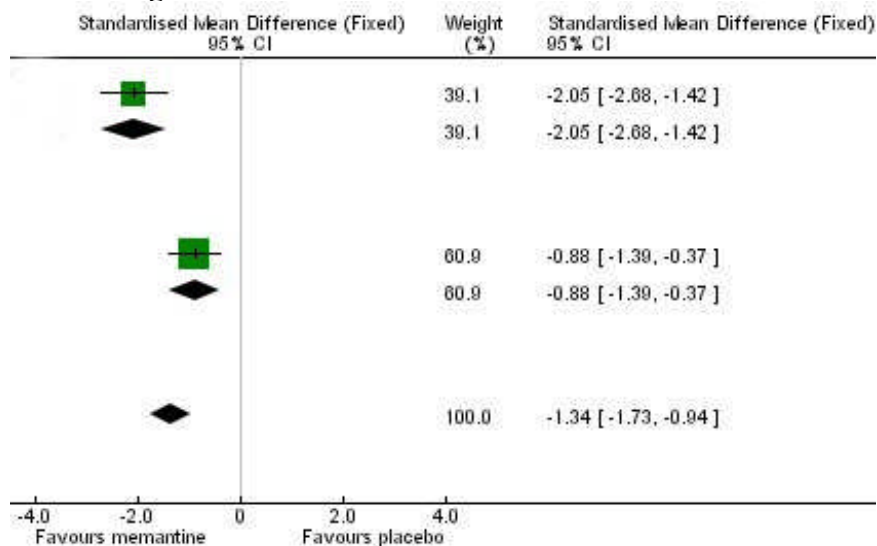
Gruppe 4:

Effekt av memantin på pasienter med vaskulær demens/alzheimers sykdom/ikke-spesifisert demens ved 6 uker (Ditzler 1991, Gortelmeyer 1992, Pantev 1993)

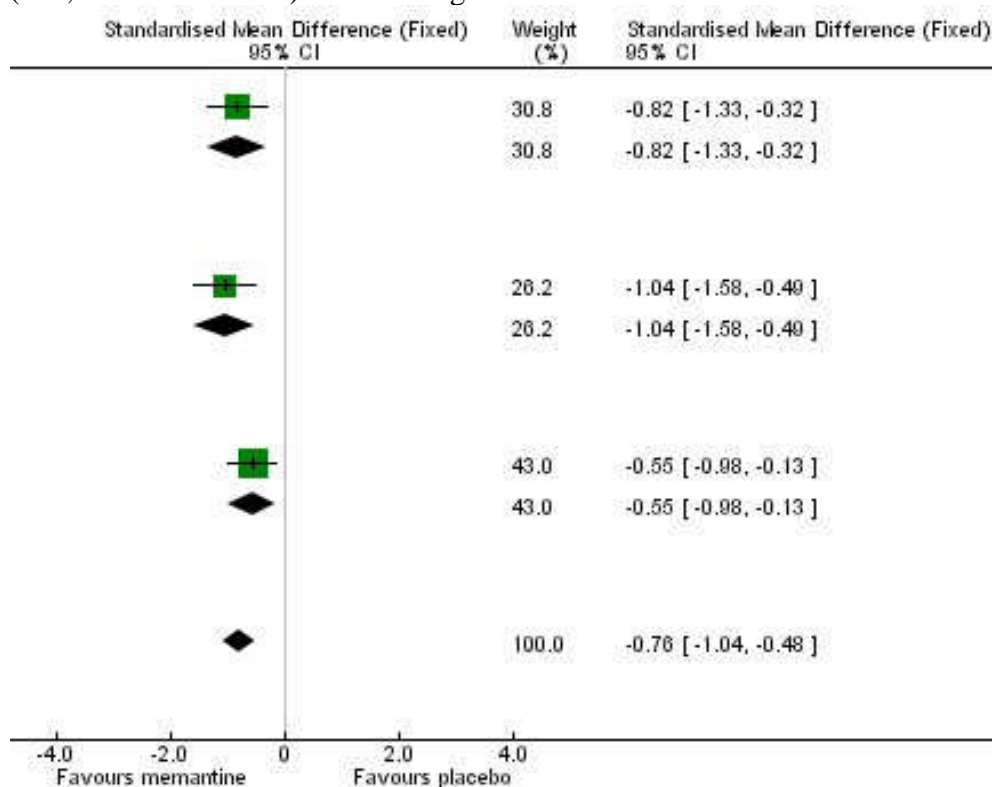
Kognisjon: Ved bruk av SKT -"Syndrom-Kurztest"⁽⁹⁾ finner Ditzler 1991 en signifikant fordel for memantin (gj.snittlig 3.04 bedre) med en p-verdi på 0.02.



Activities of daily living: Ditzler 1991 (i midten) bruker en ustandarisert skala for å måle 5 enkle oppgaver i dagliglivet mens Pantev 1993 (øverst) bruker BGP₍₁₆₎. Begge finner en signifikans til fordel for memantin med P-verdier under 0.01.



Global rating scales: Både Ditzler 1991 (Øverst, ved bruk av physicians global impression₍₂₉₎), samt Pantev 1993 (Neste, ved bruk av SCAG skalaen) og Gortelmeyer (Sist, ved bruk av CGI) viser alle signifikans til fordel for memantin.



Sikkerhet

Bivirkninger: Det er ingen signifikante forskjeller mellom memantin og placebo i det totale antall bivirkninger i noen av studiene. I tre av studiene var det minst et tilfelle av agitasjon ved studienes slutt, og det var en signifikant fordel for memantin i antall bivirkninger ved alvorlig Alzheimer's sykdom og vaskulær demens. I Ditzler 1991 var hyppigheten av rastløshet ved studiens slutt signifikant høyere i memantingruppen enn placebogruppen.

Frafall: Det er ingen signifikante forskjeller mellom memantin og placebogruppen når det gjelder antallet pasienter som forsvant ut av studiene.

Oppsummering

Tabell over signifikansen/ikke signifikans til fordel for memantin.

	Kognitive evner	Activities of daily living	Atferd	Global rating scales
Moderat til alvorlig Alzheimer med og uten samtidig bruk av aricept (28 uker, 2 studier, 656 pasienter)	Signifikans	Signifikans	Signifikans	Signifikans
Mild til moderat vaskulær demens (28 uker, 2 studier, 900 pasienter)	Signifikans	Negativ	Negativ	Negativ
Alzheimers sykdom og demens (12 uker, 1 studie, 167 pasienter)	Negativ	-	-	Signifikans
Vaskulær demens/alzheimer/ikke spesifisert demens (6 uker, 3 studier, 214 pasienter)	Signifikans	Signifikans	-	Signifikans

Av tabellen kommer det fram at memantin har effekt ved moderat til alvorlig demens. For 656 pasienter med moderat til alvorlig alzheimer var det signifikant effekt for alle underkategorier. Ved mild til moderat demens er effekten derimot usikker. For 900 pasienter med mild til moderat vaskulær demens var det ikke signifikant forskjell for hverken "activities of daily living", atferd eller global rating scales, kun for kognitive evner. I mindre omfattende studier (med tanke på antall pasienter og antall effektmål), hvor tidsrommet er kortere og hvor en ikke skiller like klart mellom alvorlighetsgrad er resultatene stort sett positive. Som det går fram i diskusjonsdelen vil det være heftet en del metodiske problemer til de sist nevnte studienes karakteristikk (tidsrom og alvorlighetsgrad.)

Diskusjon

Metodeproblemer

Det er en begrensning ved studiene at memantin har blitt testet i så mange forskjellige og ikke alltid like grupper av pasienter med demens. Alle alvorlighetsgrader er brukt samt kombinasjoner av alzheimers sykdom, vaskulær demens og blandet demens. Dette gjør det noe vanskeligere å gi generelle råd om behandling. Memantin markedsføres som eneste medikament som er godkjent for bruk ved alvorlig grad av demens. Men dersom man ser på alvorlighetsgraden i studiene som er gjort med memantin, varierer alvorlighetsgraden betydelig. MMM300 og MMM500 opererer med henholdsvis MMSE score 12-20 og 10-22. Dette er f.eks ikke alvorlig demens. Kun Winblad 1999, Tariot 2004 og Reisberg 2003 arbeider med alvorlig grad av demens. For Winblad er kriteriene GDS mellom 5-7 samt MMSE under 10, Tariot MMSE 5 til 14, Reisberg MMSE 3 til 14.

Knopman viser i sin artikkel "Observations on the short-term natural history of probable Alzheimer's disease in a controlled clinical trial"⁽³⁰⁾ at forandringen i mental score i en kontrollert undersøkelse av effekt av demensbehandling, ikke er spesielt stor i forhold til en pasients totale score før og etter studien. I tillegg er det stor variasjon mellom pasientene før studiens start. Dette byr på statistiske problemer, da den lille graden av forandring for hver pasient samt den store variasjonen mellom pasientene peker ut metodologiske problemer ved korttids forsøk av medikamentell terapi ved demens.

Studiene tar ikke spesielt hensyn til andre sykdommer som pasientene måtte ha samtidig som forsøket pågår eller pasientenes kontroll med vaskulære risikofaktorer. Dette kan påvirke resultatene etter måling av den kognitive effekten av en behandling i følge Teresi 1997⁽³¹⁾. Noen av studiene har en såpass kort varighet (Pantev, Ditzler og Goertelmeyer gikk alle kun over seks uker), at det vil kunne være vanskelig å påvise en langtidseffekt av alzheimerbehandlingen utfra et så kort tidsrom i følge Berg 1992⁽³²⁾.

Forsinket publisering kan gi et skjevt bilde.

Cochrane⁽⁴⁾ nevner to avsluttede studier som det er kjent ikke viser noe effekt av memantin, men som enda som ikke er publisert. Disse studiene er gjort på pasienter med mild og moderat grad av demens, og går under navnene "anonymous 2003b" og "anonymous 2004". Da studier ved mild og moderat demens ville vært interessant på grunn av få studier i akkurat denne gruppen, er det synd at disse resultatene ikke er publisert. Cochrane mener at dersom negative studier blir forsinket i publiseringen vil dette kunne gi et skjevt bilde av situasjonen.

Kostnader ved demens

Effekten av medikamentet på livskvalitet og kostnader har ikke blitt bedømt av noen av studiene⁽³³⁾. I Sverige er de årlige helseutgiftene knyttet til demens estimert til USD 3.4 milliarder⁽³⁴⁾. Man kan spørre seg hvordan man har kommet frem til et slikt tall. Det dreier seg vel i liten grad om tapt arbeidskraft når det er snakk om sykdom hos eldre mennesker. Det kan tenkes at utgiftene skyldes økt hospitalisering. Memantin er godkjent for behandling av moderat til alvorlig demens. På dette tidspunktet er ofte pasienten allerede innlagt på institusjon. Det nevnes i felleskatalogen at behandling bare kan igangsettes dersom "omsorgsperson er tilgjengelig og jevnlig kan monitorere pasientens

legemiddelinntak". Det spørres om memantin vil hindre hospitalisering, det vil allerede være mye ressurser knyttet til behandling av moderat til alvorlig demente, så spørsmålet er om den økte kostnaden på kr. 1114 i måneden for memantin vil lønne seg i form av mindre belastning på institusjonen. Det er ikke noe bevis for at memantin forlenger livsløpet. Hvis dette skulle være tilfelle vil det kunne være snakk om økte kostnader med forlenget sykdom. For legen vil det uansett være viktig å gi pasienten best mulig behandling her og nå.

Wimo 2003⁽³⁴⁾ har gjort en studie med 252 pasienter i USA for å måle den økonomiske effekten av memantinbehandling kontra placebo. Her måles antall nødvendige besøk til sykehus, akuttmottak, psykolog og lignende. Det måles videre antall timer brukt av lønnet pleiepersonale som hjelp til daglige gjøremål. Eksempler på dette er hjelp med klær, spising, vasking, handling, transport samt tilsyn. En innleggelse på sykehus koster 467 USD, mens en tur innom akuttmottaket koster 143 USD. En arbeidstime for pleiepersonalet koster 10.3 USD dersom arbeidstakeren er under 25 år, stigende etter alder. Det er oppgitt kilder for alle kostnadsanslag. Resultatet etter 28 uker er gjennomsnittlig 42 timer mindre brukt på pasienter som mottok memantin i måneden. Dette er signifikant og gir en besparing på ca. 2000 kr. pr. mnd. Det ble ikke funnet noe forskjell i antall besøk i primærhelsetjenesten eller antall besøk av pleiepersonalet hjemme hos pasientene. Det er signifikant mindre hospitalisering i memantingruppen etter 28 uker. Dette gir en besparelse på mellom 4 og 5 tusen kroner i måneden pr. pasient. Studien går ikke inn på om memantin lønner seg fordi pasientene blir så rolige og "lette å ha med å gjøre" for behandleren, eller om pasientene selv opplever en subjektiv bedring. Å undersøke virkningen på livskvalitet er en enda ikke fullført oppgave.

Etiske perspektiver ved forlengelse av sykdomsfasen

Indikasjonene for behandling av alvorlig demens stiller en også ovenfor etiske spørsmål. Fordelen med å forsinke sykdomsutviklingen i de senere stadier av alzheimer's sykdom kan være kontroversielle i følge Post 1997⁽⁴⁰⁾. Forsinkelse av Alzheimer's sykdom kan ses på som en klar fordel bare fram til et gitt punkt i sykdomsutviklingen. Etter dette vil man kunne gi pasienten en lang fase med gradvis forverring som kan oppleves traumatisk. Det er mulig at medikamentet kun øker den totale tid med forverring uten å redusere den personlige eller sosiale byrden ved sykdommen i følge Dresser 2000⁽³⁵⁾.

Den gamle, memantin og belastninger på familien

Familier og pårørende til alzheimerpasienter gjennomgår økonomisk og emosjonelt stress. Det finnes indikasjoner for at pårørende til pasienter med demens ofte lider av depresjon på grunn av belastning⁽³⁶⁾. I vårt samfunn er det kanskje en tendens til at de gamle havner på institusjoner hvor hyppigheten av kontakt med de pårørende, og dermed noe av belastningen, kan begrenses av de pårørende selv. Men dårlig samvittighet hos de pårørende for å ha for lite tid til besøk er kanskje en ny belastning som oppstår, også dersom den demente ikke kjenner dem igjen, eller husker besøket. Hos den demente skiller Post⁽⁴⁰⁾ mellom "da-jeget" som kan forholde seg til fortid, nåtid og fremtid – og "nå-jeget" som er en tilstand hvor den demente kun kjenner igjen øyeblikket. I beslutninger om behandling eller forlengelse av livet, er det vanlig å gi "da-jeget" forrang i følge forfatteren. Det vil vel være galt å unnlate å gi demente mennesker "opplevelser"

fordi de ikke husker noe av det senere. Vi lever i øyeblikket også. Vi kan ikke gradere livsverdi i seg selv utifra manglende hukommelse/kognisjon. Beslutninger om behandling/forlengelse av livet er derimot en annen problemstilling. Med behandling av alvorlig demens vil man kunne forlenge perioden hvor pasienten kjenner igjen de pårørende og de pårørende kjenner igjen pasienten. Men man vil kunne risikere og forlenge den tiden hvor pasienten opplever å forsvinne fra de pårørende. Således kan behandling av moderat til alvorlig demens også føre til økt belastning på familien. For den demente selv vil man måtte veie opp det å leve i øyeblikket mot å leve et liv i verdighet. Ut i fra dagens forskning er det ingen faste bevis for at memantin vil øke levetiden til den demente.

Prioteringer i helsevesenet og prioritering av memantin

Det er alltid knapphet på ressurser. Å prioritere betyr ikke bare "å si nei til noe", eller å sette et tiltak "A foran et eller flere andre tiltak B, C, D osv." Å prioritere betyr å sette noe *som virker*, foran noe annet *som virker*. Det gjør at man noen ganger må si nei til mennesker som har behov for et medisinsk velbegrunnet tiltak fordi andre medisinske behov må gå foran. Norge var tidlig ute med å sette prioriteringer i helsevesenet på den politiske dagorden (NOU 1987). Det skjedde gjennom oppnevningen av et offentlig utvalg som blant annet utarbeidet en prioriteringsmodell. I tilsvarende utredning av -97 (NOU 1997) foreslås *tilstand, forventet nytte og kostnadseffektivitet* som vilkår for prioriteringen av de grunnleggende helsetjenester i befolkningen⁽³⁷⁾. Når det gjelder memantinbehandling av demens mener jeg kravet til tilstand er oppfylt, da dette dreier seg om tilstand med varig nedsatt psykisk funksjonsnivå.

Forventet nytte og kostnadseffektivitet

Når det gjelder forventet nytte møter en på et metodologisk problem. De studiene jeg har inkludert forteller riktignok at memantin med høy grad av sannsynlighet virker ved moderat og alvorlig demens. Men i hvilken *grad* det virker, og hvor mange pasienter man må behandle for at én skal bli bedre er vanskeligere å lese ut fra dette. Livingston 2004⁽³⁸⁾ måler "number needed to treat" samt "effektstørrelsen" av memantinbehandling ved *moderat til alvorlig* alzheimers demens. To studier ble brukt til denne beregningen, nemlig Winblad 1999 og Reisberg 2003. Number needed to treat (NNT) vil si hvor mange pasienter man må behandle for at én pasient skal ha effekt av behandlingen. En annen måte å måle hvor god en behandling er, er den såkalte effektstørrelsen (effect size). Dette er en måte å kvantifisere effektiviteten til en bestemt behandling som tillater sammenligning av effekt mellom forskjellige typer studier og måleenheter. Den er basert på en standarisering av gjennomsnittsforskjellen mellom to grupper (for eksempel memantin og placebo). Rockwood 2001⁽³⁹⁾ har utarbeidet praktiske mål for effektstørrelser for anti-demens terapi. En effektstørrelse på $\sim 0,20$ er liten men likevel mulig å oppdage klinisk. En effektstørrelse på $\sim 0,50$ gir en middels klinisk effekt, mens $\sim 0,80$ betyr en stor klinisk effekt. Livingston 2004 konkluderer med at memantin har en middels stor klinisk effekt som varierer fra 0.32 til 0.62 i gjennomsnittsforskjell mellom memantin og placebo for forskjellige parametre som for eksempel activities of daily living. For numbers needed to treat gjelder følgende:

Skala/Parameter	NNT
CIBIC + ₍₁₁₎	6
SIB ₍₁₀₎	7
ADCS-ADLsev ₍₁₅₎	8

Det konkluderes med at memantin har bedre NNT-verdier enn cholinesteraseinhibitorer, som jo har vært brukt en del år i klinikken mot demens.

Konklusjon

Memantin er godkjent både i Europa og USA for bruk ved moderat til alvorlig alzheimers sykdom. Av resultatene jeg presenterer i oppgaven kommer det fram at memantin virker ved moderat til alvorlig demens. Den kliniske virkningsgraden er middels stor. Memantin kan anbefales til pasienter i gruppen moderat til alvorlig demens. De to store studiene som denne første delen av konklusjonen bygger på (Reisberg samt Tariot), dreier seg om demens av alzheimers type. Ved mild til moderat demens av vaskulær type, er ikke resultatene tydelige nok til at memantin kan anbefales her. Pasienter med mild til moderat vaskulær demens hadde bedre kognisjon enn placebogruppen etter 28 uker, men effekten er sannsynligvis ikke klinisk målbar da alle andre parametre viste mangel på signifikans. Noen av studiene viser en tidlig effekt av memantin allerede etter 6 uker, men denne effekten er vanskeligere å tolke på grunn av studienes korte varighet.

Slik jeg ser det kan memantinbehandling forsvares økonomisk. Men det er enda for tidlig å trekke en bastant konklusjon her. Det er som nevnt bare én studie som gjør en kostnadsanalyse ved memantinbruk, nemlig Wimo 2003₍₃₄₎. Et års forbruk av memantin vil koste ca. 13500 pr. pasient på sykehjemmet. Med en klar klinisk effekt av middels styrke vil man kunne tenke seg samtidig sparte midler. Et omerådet som det bør forskes mer på her, er hvordan effekt memantin har på livskvalitet og livslengde for pasienten selv. Det vil spille en stor rolle for legen i tillegg til de økonomiske overveielser.

Sannsynligvis trengs det flere studier i feltet memantin og demens, da spesielt innenfor tidlige stadier av alzheimer, samt vaskulær og blandet demens generelt. Det er også, som tidligere nevnt, behov for flere parametre når man skal måle effekten av memantin. Dette gjelder livskvalitet, belastning på behandleren, kostnader samt livsutsikter. Å måle livskvalitet er kanskje en umulig oppgave. Vi lever i øyeblikket, og det er ingen som kan lage en klassifisering av opplevd glede basert på mentalt funksjonsnivå. At livskvalitet er vanskelig å måle må ikke gjøre at medikamenter og deres kostnader prioriteres foran enkle tiltak som kan stimulere sansene i øyeblikket. Lukt, smak, farver, berøring, massasje og minnealbum er enkle tiltak som ikke kan måles og veies i en effektstudie. Nystekte vafler lages på sykehjemmet slik at lukten brer seg i gangene og fremkaller gamle minner.

Litteraturliste:

(1) Knut Engedal, "Diagnostikk og behandling av demens" Tidsskr Nor Lægeforening nr. 5, 2002; 122: 520-4

(2) Sucher NJ, Awobuluyi M, Choi YB, Lipton SA. NMDA receptors: from genes to channels. Trends in Pharmacological Science 1996;17:348-55.

(3) Cacabelos R, Takeda M, Winblad B. The glutamatergic system and neurodegeneration in dementia: Preventive strategies in Alzheimer's disease. International Journal of Geriatric Psychiatry 1999;14:3-47.

(4) Areosa Sastre A, Sherriff F Memantine for dementia (Cochrane review). In: The Cochrane library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

(5) Kalaria RN, Ballard C. Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. Alzheimer Disease and Associated Disorders 1999;13(suppl 3):S115-S123.

(6) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975; 12: 189-98

(7) van Swieten JC, Hijdra A, Koudstaal PJ, van Gijn J. Grading white matter lesions on CT and MRI: a simple scale. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53: 1080-3

(8) Rosen wg, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. American Journal of Psychiatry 1984;11:1356-1364.

(9) Kim YS, Nibbelink DW, Overall JE. Factor structure and scoring of the SKT battery. Journal of Clinical Psychology 1993;49(1):61-71.

(10) Schmitt FA, Ashford W, Ernesto C, Saxton J, Schneider LS, Clark CM, Ferris SH, Mackell JA, Schafer,K, Thal LJ & The Alzheimer's Disease Cooperative Study. The Severe Impairment Battery: concurrent validity and the assessment of longitudinal change in Alzheimer's disease. Alzheimer Disease and Associated Disorders 1997;11(2):S51-S56.

(11) Schneider LS, Olin JT, Doody RS, Clark CM, Morris JC, Reisberg B, Schmitt FA, Grundman M, Thomas RG, Ferris SH and the Alzheimer's Disease Cooperative Group Study. Validity and reliability of the Alzheimer's Disease Cooperative Study- Clinical Global Impression of Change. Alzheimer Disease and Associated disorders 1997;11(suppl 2):S22-S32.

(12) Guy W. In: Guy W, editor(s). ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rev Edition. Rockville: National Institutes of Health, 1976:217-20.

- (13) Shader RL, Harmatz JS, Salzman C. A new scale for assessment in geriatric population: Sandoz Clinical Assessment Geriatric (scag). *Journal of the American Geriatrics Society* 1974;22:107-13.
- (14) Honigfeld G, NOSIE 30. In: Pichot P, editor(s). *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*. Vol. 7 Psychological Measurements in Psychopharmacology, Germany: Karger, 1974:238.
- (15) Galasko D, Benett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, Ferris S. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders* 1997;11:S33-S39.
- (16) Van der Kam P, Hoeksma BH. ADL and behaviour rating scales for the evaluation of nurses' workload in psychogeriatric nursing homes [De bruikbaarheid van BOP en SIVIS voor het schatten van de werklust in het psychogeriatrisch verpleeghuis]. *Tijdschrift voor Gerontologie en Geriatrie* 1989;20:159-166.
- (17) Spiegel R, Brunner C, Ermini-Funfschilling D, Monsch A, Notter M, Puxty J, Tremmel L. New behavioural assessment scale for geriatric out and inpatients: The NOSGER (Nurse's Observational Scale for Geriatric Patients). *Journal of the American Geriatrics Society* 1991;39:339-347.
- (18) Ditzler K. Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. *Arzneimittelforschung* 1991; 41(8): 773-780.
- (19) Goertelmeyer R, Erbler H. Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome. A double-blind placebo-controlled study. *Arzneimittelforschung* 1992; 42 (7): 904-913.
- (20) Orgogozo JM, Rigaud AS et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia. A randomised, placebo-controlled trial. (MMM300 trial group). *Stroke* 2002; 33: 1834-1839.
- (21) Wilcock G, Mobius HJ et al. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia. *International Clinical Psychopharmacology* 2002; 17:297-305.
- (22) Pantev M, Ritter R, Goertelmeyer R. Clinical and behavioural evaluation in long-term care patients with mild to moderate dementia under memantine treatment. *Zeitschrift fuer Gerontopsychologie und Psychiatrie* 1993; 6(2): 103-17.
- (23) Winblad B, Portis N et al. Clinical improvement in a placebo-controlled trial with memantine in care-dependent patients with severe dementia (M-best). *Alzheimer's disease and related disorders etiology pathogenesis and therapeutics*. 1999: 633-640.

- (24) Reisberg B, Doody R et al. Memantine in Moderate to severe Alzheimer's disease. The New England Journal of Medicine 2003; 348:1333-1341.
- (25) Tariot P, Farlow M et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer Disease already receiving donepezil. A randomized controlled trial. JAMA 2004; 291:317-324.
- (26) National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association International pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences.
- (27) National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related disorders Association.
- (28) Reisberg B, Ferris SH et al. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. Am J Psychiatry, 1982, Sep; 139(9): 1136-9
- (29) Physicians Global Impression: "With regard to the dementia syndrome the doctor's assessment of outcome was made on a 5-point scale (very good – moderate – poor – very poor) With regard to the change in state from the preceding investigation the doctor's assessment was made on a 3-point scale (improved – unchanged – worsened)." Hentel et al 1991.
- (30) Knopman D, Gracon S. Observations of the short-term 'natural history' of probable Alzheimer's disease in a controlled clinical trial. Neurology 1994;44:260-5.
- (31) Teresi JA, Holmes D. Methodological issues in cognitive assessment and their impact on outcome measurement. Alzheimer Disease and Associated Disorders 1997;11(Suppl 6):146-155.
- (32) Berg L, Miller JP, Baty J, Rubin EH, Morris JC, Figiel G. Mild senile dementia of the Alzheimer type. 4. Evaluation of intervention. Annals of neurology 1992;31:242-49.
- (33) Winblad B, Wimo A, Almkvist O. Outcomes measures in Alzheimer's disease: Do they go far enough?. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2000;11(suppl 1):3-10.
- (34) Anders Wimo, Bengt Winblad. Resource Utilisation and Cost Analysis of Memantine in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease. Pharmacoeconomics 2003; 21 (5):327-340.
- (35) Dresser R. Weighing the benefits of new Alzheimer's treatments. Science. 2000 Aug 11; 289(5481):869.
- (36) Grafstrom M, Winblad B. Family burden in the care of the demented and nondemented elderly: A longitudinal study. Alzheimer Dis Assoc Disord 1995; 9 (2): 78-86

(37) Medisinsk etikk – en problembasert tilnærming. Knut W. Ruyter, Reidun Førde, Jan Helge Solbakk. Gyldendal Norsk Forlag AS 2000. ISBN 82-417-1067-4. s. 188-207. Jeg bruker noen setninger ordrett herfra.

(38) Gill Livingston and Cornelius Katona. How useful are cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease? A number needed to treat analysis. Int J Geriatr Psychiatry. 2000 Mar;15(3):203-7. Review.

(39) Rockwood K, MacKnight C. 2001. Assessing the clinical importance of statistically significant improvement in anti-dementia drug trials. Neuroepidemiol 20: 51-56.

(40) Post SG. Slowing the progression of Alzheimer disease: ethical issues. Alzheimer Disease and Associated Disorders 1997;11(suppl 5):S34-9.